



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 19 821 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 195 19 821.2
㉑ Anmeldetag: 31. 5. 95
㉒ Offenlegungstag: 5. 12. 96

㉓ Int. Cl.⁸:
A 01 N 43/52
A 01 N 43/54
A 01 N 43/56
A 01 N 43/74
// (A 01 N 43/52,
43:54,43:56,43:74)

DE 195 19 821 A 1

㉔ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉕ Erfinder:
Aßmann, Lutz, Dr., 23701 Eutin, DE; Baasner, Bernd,
Dr., 51467 Bergisch-Gladbach, DE; Haberkorn, Axel,
Prof. Dr., 42117 Wuppertal, DE; Lieb, Folker, Dr.,
51375 Leverkusen, DE; Lunkenheimer, Winfried, Dr.,
42115 Wuppertal, DE; Lui, Norbert, Dr., 51061 Köln,
DE

㉖ Mittel gegen parasitäre Protozoen

㉗ Die vorliegende Erfindung betrifft Mischungen von substituierten Benzimidazolen und Polyetherantibiotika oder synthetisch hergestellten Coccidiosemitteln zur Bekämpfung parasitärer Protozoen bei Tieren.

DE 195 19 821 A 1

Beschreibung

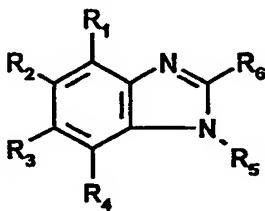
Die vorliegende Erfindung betrifft Mischungen von substituierten Benzimidazolen mit einem Polyetherantibiotikum oder einem synthetisch hergestellten Coccidiosemittel als Mittel zur Bekämpfung parasitärer Protozoen und insbesondere Coccidien sowie Fisch- und Insektenparasiten.

Substituierte Benzimidazole und ihre Verwendung als Insektizide, Fungizide und Herbizide sind bereits bekannt geworden (EP-OS 87 375, 152 360, 181 826, 239 508, 260 744, 266 984, US-P 3 418 318, 3 472 865, 3 576 818, 3 728 994).

Halogenierte Benzimidazole und ihre Wirkung als Anthelmintika, Coccidiostatika und Pestizide sind bekannt geworden (DE-OS 20 47 369, DE-OS 42 37 617). Mischungen von nitrosubstituierten Benzimidazolen und Polyetherantibiotika sind als Coccidiosemittel bekannt geworden (US-P 5 331 003). In allen Fällen befriedigt ihre Wirkung noch nicht.

Coccidiose ist eine Erkrankung, die durch einzellige Parasiten (Protozoen) hervorgerufen wird. Insbesondere bei der Geflügelaufzucht kann sie große Verluste hervorrufen. Um diese zu vermeiden, werden die Bestände prophylaktisch mit Coccidiosemittel behandelt. Durch die Entwicklung von Resistenzen gegen die eingesetzten Mittel kommt es schon nach relativ wenigen Jahren zu ernsthaften Problemen. Durch den Einsatz chemisch völlig neuer Coccidiosemittel, insbesondere Kombinationen, ist es andererseits möglich, auch polyresistente Parasitenstämme zu kontrollieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mischungen von substituierten Benzimidazolen der Formel (I)



(I)

in welcher

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Halogen, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, für gegebenenfalls substituiertes ankondensiertes Dioxyalkylen stehen, wobei jedoch mindestens einer der Substituenten R_1 , R_2 , R_3 und R_4 verschieden von Wasserstoff und Halogen ist,

R_5 für Wasserstoff, für Alkyl steht, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch OH, CN, NH_2 , Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Halogenalkylthio, Alkenoxy, Alkinoxy, Aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (Het-)arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Alkoxy carbonyl ($\text{AlkO}-\text{CO}-$), gegebenenfalls substituiertes Alkoxy carbonyloxy ($\text{AlkOCOO}-$), Aminosulfonyl (SO_2NH_2), gegebenenfalls substituiertes Mono- oder Dialkylaminosulfonyl, acyliertes Amino ($\text{AlkCON}(\text{R}_7)-$ oder $\text{AlkOCON}(\text{R}_7)-$), wobei R_7 gleich Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist, gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonylamino ($\text{Alkyl SO}_2\text{NH}-$), oder Alkylsulfonyl-N-alkylamino ($\text{AryISO}_2\text{NAlkyl}-$), gegebenenfalls substituiertes Arylsulfonylamino ($\text{AryISO}_2\text{NH}-$) oder Arylsulfonyl-N-alkylamino ($\text{AryISO}_2\text{NAlk}-$), gegebenenfalls substituiertes Dialkylamino, ferner steht R_5 für gegebenenfalls substituiertes Alkoxy carbonyl, gegebenenfalls substituiertes (Het-)Aryloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Alenylsulfonyl, (Het-)Arylsulfonyl, oder $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CONR}_8\text{R}_9$ bzw. $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}_8\text{R}_9)_2$, wobei R_8 und R_9 für H oder Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste substituiert ist, R_6 für Fluoralkyl steht,

mit einer oder mehreren der folgenden Verbindungen:

Polyetherantibiotika wie Maduramycin, Lasalocid, Monensin, Narasin, Salinomycin oder synthetische Coccidiosemittel wie

1-(4-Amino-2-n-propyl-5-pyrimidinylmethyl)-2-picoliniumchlorid	Amprolium	
1-(4-Amino-2-n-propyl-5-pyrimidinylmethyl)-2-picoliniumchlorid + Sulfaquinoxalin	Amprolium + Sulfaquinoxalin	
1-(4-Amino-2-n-propyl-5-pyrimidinylmethyl)-2-picoliniumchlorid + Sulfaquinoxalin + Ethopabate	Amprolium + Sulfaquinoxalin + Ethopabate	5
4,4-Dinitrocarbanilid + 2-Hydroxy-4,6-dimethylpyrimidin	Nicarbazin	
3,5-Dichloro-2,6-dimethyl-4-pyridinol	Clopidol	
3,5-Dichloro-2,6-dimethyl-4-pyridinol + methyl-7-benzyloxy-6-butyl-1,4-dihydro-4-oxylquinolin-3-carboxylate	Clopidol + Methylbenzoquate	10
Ethyl 6-n-decyloxy-7-ethoxy-4-hydroxychinolin-3-carboxylat	Decoquate	
9-(2-Chloro-6-fluorophenylmethyl)-9H-purin-6-amin	Arprinocid	
(±)-2,6-Dichloro- α -(4-chlorophenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzeneacetoneitril	Benzeneacetoneitril, Diclazuril	
1-[3-Methyl-4-(4'-trifluoromethylthiophenoxy)-phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion	Toltrazuril	15
4,4-Dinitrocarbanilid + 2-Hydroxy-4,6-dimethylpyrimidin [= Nicarbazin]	Robenidin	
7-Bromo-6-chloro-febrifugin	Halofuginon	
3,5-Dinitro-o-toluamid	Zoalen	20

als Mittel zur Bekämpfung parasitärer Protozoen, insbesondere Coccidien bei Tieren.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Benzimidazole sind bekannt. Sie sind durch die Formel (I) allgemein definiert. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei welchen 25
 R_1, R_2, R_3 und R_4 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Fluor, Chlor, Brom, Iod, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch 1 bis 10 Halogene und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 Halogenatomen zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen, wobei jedoch mindestens einer der Substituenten R_1, R_2, R_3 und R_4 verschieden von Wasserstoff und Halogen ist, 35
 R_5 für Wasserstoff, für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch OH, CN, NH_2 , Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylloxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenen, Alkenylloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Alkylcarbonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- oder Hetarylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Alkoxy carbonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Alkoxy carbonyloxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aminosulfonyl (NH_2SO_2-), gegebenenfalls substituiertes Mono- oder Dialkylaminosulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, acyliertes Amino ($AlkOCON(R_7)-$ oder $(AlkCON(R_7)-)$, wobei R_7 gleich Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonyl-N-alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonyl-N-alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Dialkylamino mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, ferner steht R_5 für die gegebenenfalls substituierten Reste Alkylloxycarbonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl oder Alkenylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 13 Halogenen, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyl, Phenoxycarbonyl, oder $-SO_2NR_8R_9$, $-CONR_8R_9$ bzw. $-P(O)(NR_8R_9)_2$, wobei R_8 und R_9 für Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch eine der bei R_5 oben genannten Reste substituiert sind. 50

Als Substituenten der gegebenenfalls substituierten Reste seien die folgenden Substituenten genannt: 55

Halogen, OH, NH_2 , Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cyano, Nitro, CO_2H , jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkanoyl, Alkoxy carbonyl oder Alkoxyminoalkyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen, gegebenenfalls einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituierten Phenyl oder Phenoxy, die ihrerseits die oben genannten Reste tragen können. 65

Als Acylreste der aufgeführten Reste seien genannt die Reste Alkoxy carbonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

Alkylcarbonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyloxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch einen der oben aufgeführten Reste, Alkenylcarbonyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

R_5 für 1 bis 15 Fluor- $C_1 - C_7$ -alkyl steht.

5 Besonders bevorzugt haben in Verbindungen der Formel (I) die Substituenten folgende Bedeutung:

R_1, R_2, R_3 und R_4 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, insbesondere Fluor- und Chloratome oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch 1 bis 6 Halogene, insbesondere Fluor- und Chloratomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 6 Halogenatomen zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen stehen, wobei jedoch mindestens einer der Substituenten R_1, R_2, R_3 und R_4 verschieden von Wasserstoff und Halogen ist,

15 R_5 für Wasserstoff, für Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, insbesondere für Methyl und Ethyl steht, das substituiert ist durch OH, CN, NH_2 , Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylloxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, i-Propoxy, Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenen, insbesondere Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, Fluorpropoxy, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenen, Alkenyloxy mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylloxy mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Alkylcarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Phenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Alkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Alkoxycarbonyle wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, i-Propoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Alkoxycarbonyloxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aminosulfonyl (NH_2SO_2-), gegebenenfalls substituiertes Mono- oder Dialkylaminosulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, acyliertes Amino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei R_7 gleich Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonyl-N-alkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonyl-N-alkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Dialkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ferner steht R_5 für die gegebenenfalls substituierten Reste Alkylloxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl oder Alkenylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 9 Halogenen, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, wobei Heteroaryl für einen 5 bzw. 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der gegebenenfalls substituiert ist mit Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen oder einem unter R_5 aufgeführten Substituenten, Phenoxy, oder $SO_2NR_8R_9$, $CONR_8R_9$ bzw. $-P(O)(NR_8)_2$, wobei R_8 und R_9 für Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch eine der bei R_5 oben genannten Reste substituiert sind.

40 Als Substituenten der gegebenenfalls substituierten Reste seien die folgenden Substituenten genannt:

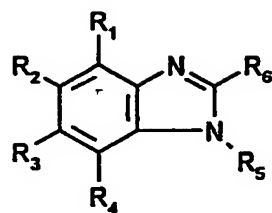
Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, OH, NH_2 , Alkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Bis-(trifluormethylamino), Cyano, Nitro, CO_2H , jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Methylmercapto, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, insbesondere Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Fluorchlorethyl, Trichlorethyl, Trifluormethoxy, Trichlormethoxy, Trifluormethylmercapto, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, insbesondere Methoxyethoxy, Ethoxyethoxy, Ethoxyethyl, Alkanoyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxyiminoalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen, insbesondere Acetyl, gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Phenyl oder Phenoxy, insbesondere Phenyl oder Phenoxy, die ihrerseits die oben genannten Reste tragen können.

R_6 steht für 1 bis 7 Fluor- $C_1 - C_3$ -alkyl.

55 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Reste folgende Bedeutung haben: R_1, R_2, R_3 und R_4 stehen für Wasserstoff, Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Methoxy, Methylthio, Methylsulfinyl oder Methylsulfonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Fluor oder Chloratomen, insbesondere für Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfonyl, für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chloratome, gegebenenfalls substituiertes zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, insbesondere für OCH_2O , OCH_2CH_2O , OCF_2CF_2O , OCF_2O , $OCCIFCCIFCO$, R_5 steht für Wasserstoff, für Methyl oder Ethyl, die substituiert sind durch CN, durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere $-CH=CH_2$ oder $-CH=CHMe$, Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere $-CCH$ oder $-CCMe$, durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, i-Propoxy, durch Alkylloxy mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere $-OCH_2CCH$ oder $-OCH_2CCMe$, durch Alkylcarbonyl mit 1

bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Acetyl, Propionyl, i-Propionyl oder t-Butionyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenylcarbonyl, insbesondere Benzoyl, durch gegebenenfalls substituiertes Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2\text{Pr}$, $-\text{CO}_2\text{i-Pr}$ oder $-\text{CO}_2\text{tBu}$, durch acyliertes Amino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei R_7 gleich Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere $-\text{N}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{N}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{N}(\text{Et})\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{N}(\text{Et})\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{N}(\text{Pr})\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{N}(\text{Bu})\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{N}(\text{t-Bu})\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{N}(\text{Bu})\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{NHCOEt}$ oder $-\text{NHCOPr}$, durch gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonyl-N-alkylamino, insbesondere $-\text{NMeSO}_2\text{Me}$, $-\text{NEtSO}_2\text{Et}$, NMeSO_2Et , $-\text{NEtSO}_2\text{Me}$, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonyl-N-alkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere $-\text{NMeSO}_2\text{Ph}$, $-\text{NEtSO}_2\text{Ph}$. Ferner steht R_5 für die gegebenenfalls substituierten Reste Alkyloxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl oder Alkenylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere MeSO_2- , EtSO_2- , PrSO_2- oder $\text{CH}_2=\text{CMeCH}_2\text{SO}_2-$, gegebenenfalls substituiertes Phenylsulfonyl, insbesondere Phenylsulfonyl oder 2,4,6-Trimethylphenylsulfonyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyl, wobei Heteroaryl für einen 5 oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist und/oder durch ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl und/oder durch eine unter R_5 aufgeführten Substituenten substituiert ist, insbesondere MeO_2C und ein bis drei gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, insbesondere Stickstoff, Schwefel und/oder Sauerstoffs Phenoxycarbonyl, oder $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CONR}_8\text{R}_9$, bzw. $-\text{PO}(\text{NR}_8\text{R}_9)_2$, wobei R_8 und R_9 für Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch eine der bei R_5 oben genannten Reste substituiert sind, insbesondere für $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ oder $-\text{SO}_2\text{NEt}_2$, $\text{PO}(\text{NMe}_2)_2$, CONMe_2 oder CONiPr_2 , R_6 für CF_3 , CHF_2 oder C_2F_5 steht.

Im einzelnen seien die folgenden substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formel (I) genannt:



(I)

Nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
1	H	Br	CF_3	H	H	CF_3
2	H	Br	CF_3	H	CH_2CN	CF_3
3	H	CF_3	Br	H	CH_2CN	CF_3
4	H	Br	CF_3	H	CH_2OEt	CF_3
5	H	CF_3	Br	H	CH_2OEt	CF_3
6	H	Br	CF_3	H	CH_2OiPr	CF_3
7	H	CF_3	Br	H	CH_2OiPr	CF_3
8	H	Br	CF_3	H	CH_2COMe	CF_3
9	H	CF_3	Br	H	CH_2COMe	CF_3
10	H	Br	CF_3	H	$CH_2OCH(CH_2F)_2$	CF_3
11	H	CF_3	Br	H	$CH_2OCH(CH_2F)_2$	CF_3
12	H	Br	CF_3	H	$CH_2N(Me)CO_2Me$	CF_3
13	H	CF_3	Br	H	$CH_2N(Me)CO_2Me$	CF_3
14	H	Br	CF_3	H	$CH_2N(Bu)CO_2Et$	CF_3
15	H	CF_3	Br	H	$CH_2N(Bu)CO_2Et$	CF_3
16	H	Br	CF_3	H	$CH_2N(t-Bu)CO_2Et$	CF_3
17	H	CF_3	Br	H	$CH_2N(t-Bu)CO_2Et$	CF_3
18	H	Br	CF_3	H	$CH_2N(C_6H_{11})-CO_2Et$	CF_3
19	H	CF_3	Br	H	$CH_2N(C_6H_{11})-CO_2Et$	CF_3

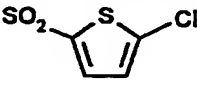
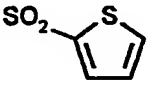
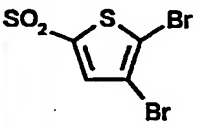
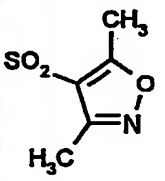
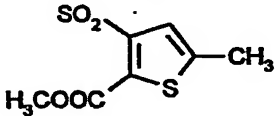
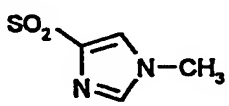
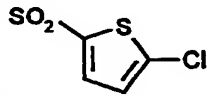
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
20	H	Cl	CF ₃	H	H	CF ₃
21	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ CN	CF ₃
22	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ CN	CF ₃
23	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ OEt	CF ₃
24	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ OEt	CF ₃
25	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ COMe	CF ₃
26	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ COMe	CF ₃
27	H	Cl	CF ₃	H	CH(Me)COMe	CF ₃
28	H	CF ₃	Cl	H	CH(Me)COMe	CF ₃
29	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ COtBu	CF ₃
30	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ COtBu	CF ₃
31	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ COPh	CF ₃
32	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ COPh	CF ₃
33	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ CCH	CF ₃
34	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ CCH	CF ₃
35	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ NHCOMe	CF ₃
36	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ NHCOMe	CF ₃
37	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ N(tBu)CO ₂ Me	CF ₃
38	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ N(tBu)CO ₂ Me	CF ₃
39	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
40	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
41	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ N(Et)CO ₂ Me	CF ₃
42	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ N(Et)CO ₂ Me	CF ₃
43	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ N(Me)SO ₂ Ph	CF ₃

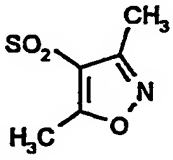
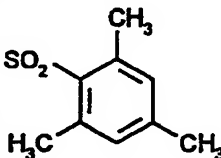
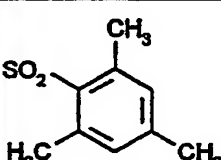
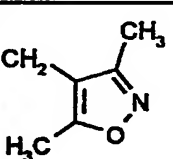
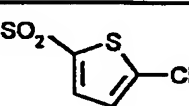
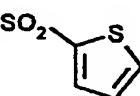
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
44	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ N(Me)SO ₂ Ph	CF ₃
45	H	CF ₃	Cl	H	CH ₂ N(Me)SO ₂ Me	CF ₃
46	H	Cl	CF ₃	H	CH ₂ N(Me)SO ₂ Me	CF ₃
47	H	SOCF ₃	Cl	H	H	CF ₃
48	H	SO ₂ CF ₃	Cl	H	H	CF ₃
49	H	OCF ₃	Cl	H	H	CF ₃
50	H	OCF ₃	Cl	H	CH ₂ N(Bu)CO ₂ Et	CF ₃
51	H	Cl	OCF ₃	H	CH ₂ N(Bu)CO ₂ Et	CF ₃
52	H	OCF ₃	Cl	H	CH ₂ N(Pr)CO ₂ Et	CF ₃
53	H	Cl	OCF ₃	H	CH ₂ N(Pr)CO ₂ Et	CF ₃
54	H	OCF ₃	Cl	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
55	H	Cl	OCF ₃	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
56	H	OCF ₃	Cl	H	CH ₂ CN	CF ₃
57	H	Cl	OCF ₃	H	CH ₂ CN	CF ₃
58	H	Br	OCF ₃	H	H	CF ₃
59	H	Br	OCF ₃	H	CH ₂ CN	CF ₃
60	H	OCF ₃	Br	H	CH ₂ CN	CF ₃
61	H	Br	OCF ₃	H	CH ₂ OEt	CF ₃
62	H	OCF ₃	Br	H	CH ₂ OEt	CF ₃
63	H	OCF ₃	Br	H	SO ₂ NMe ₂	CF ₃
64	H	Br	OCF ₃	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
65	H	OCF ₃	Br	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
66	H	Br	OCF ₃	H	CH ₂ N(Et)CO ₂ Et	CF ₃
67	H	OCF ₃	Br	H	CH ₂ N(Et)CO ₂ Et	CF ₃

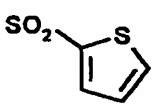
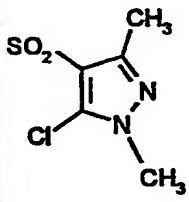
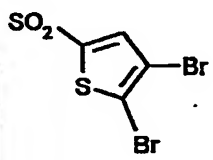
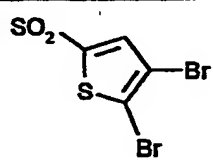
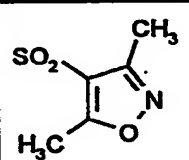
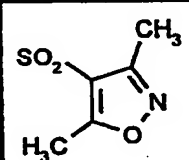
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
68	H	Br	OCF ₃	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Et	CF ₃
69	H	CF ₃ O	OCH ₃	H	H	CF ₃
70	H	CF ₃	OCH ₃	H	H	CF ₃
71	H	OCF ₃	OCF ₃	H	SO ₂ NMe ₂	CF ₃
72	H	CF ₃ O	OCF ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CCH	CF ₃
73	H	OCF ₂ O		H	H	CF ₃
74	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	H	CF ₃
75	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	H	CHF ₂
76	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	H	C ₂ F ₅
77	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	CH ₂ CN	CF ₃
78	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	CH ₂ OEt	CF ₃
79	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	CH ₂ OiPr	CF ₃
80	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Et	CF ₃
81	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
82	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)CO ₂ Et	CF ₃
83	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)CO ₂ Et	CHF ₂
84	H	OCFHCF ₂ O		H	H	CF ₃
85	H	O(CClF) ₂ O		H	H	CF ₃
86	H	O(CClF) ₂ O		H	CH ₂ OEt	CF ₃
87	H	O(CClF) ₂ O		H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Et	CF ₃
88	H	O(CClF) ₂ O		H	CH ₂ CN	CF ₃
89	H	O(CH ₂) ₂ O		H	CH ₂ OEt	CF ₃
90	Cl	H	SO ₂ CF ₃	H	H	CF ₃
91	Cl	H	SO ₂ CF ₃	H	H	CHF ₂

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
92	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ COtBu	CF ₃
93	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ OEt	CF ₃
94	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ CO ₂ Bu	CF ₃
95	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
96	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	CF ₃
97	Br	H	CF ₃	H	H	CF ₃
98	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ N(iPr)CO ₂ Et	CF ₃
99	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)CO ₂ Et	CF ₃
100	Br	H	SO ₂ Me	H	H	CF ₃
101	Br	H	SO ₂ CF ₂	H	H	CF ₃
102	CF ₃	H	Cl	H	H	CF ₃
103	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ CN	CF ₃
104	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ COPh	CF ₃
105	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ OEt	CF ₃
106	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
107	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Et	CF ₃
108	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ N(tBu)CO ₂ Et	CF ₃
109	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ N(Bu)CO ₂ Et	CF ₃
110	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ N(Et)CO ₂ Et	CF ₃
111	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)CO ₂ Et	CF ₃
112	CF ₃	H	Br	H	H	CF ₃
113	CF ₃	H	Br	H	H	CHF ₂
114	CF ₃	H	Br	H	CH ₂ CN	CF ₃
115	CF ₃	H	Br	H	CH ₂ N(Me)SO ₂ Me	CF ₃

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
116	CF ₃	H	Br	H	CH ₂ OPr	CF ₃
117	CF ₃	H	Br	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
118	CF ₃	H	Br	H	CH ₂ N(Pr)CO ₂ Et	CF ₃
119	CF ₃	H	Br	H	CH ₂ N(Et)CO ₂ Et	CF ₃
120	CF ₃	H	Br	H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)CO ₂ Et	CF ₃
121	CF ₃	H	CF ₃	H	H	CF ₃
122	CF ₃	H	CF ₃	H	H	CHF ₂
123	CF ₃	H	CF ₃	H	CH ₂ CN	CF ₃
124	CF ₃	H	CF ₃	H	CH ₂ N(Et)CO ₂ Et	CF ₃
125	CF ₃	H	CF ₃	H	CH ₂ N(Pr)CO ₂ Et	CF ₃
126	CF ₃	H	CF ₃	H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)CO ₂ Et	CF ₃
127	Br	H	SCF ₃	H	H	CF ₃
128	Br	H	SCF ₃	H	CH ₂ N(Pr)CO ₂ Et	CF ₃
129	CN	H	CF ₃	H	H	CF ₃
130	CN	H	CF ₃	H	H	CHF ₂
131	CF ₃	OCF ₂ - CHFCF ₃	H	H	SO ₂ NMe ₂	CF ₃
132	H	SCF ₃		H	H	CF ₃
133	H	SCF ₃			CH ₂ OEt	CF ₃
134	H	SO ₂ Me			H	CF ₃
135	H	SO ₂ CF ₃			H	CF ₃
136	H	OCF ₃	H	H	H	CF ₃
137	Br	H	CF ₃	H	CON(CH ₃) ₂	CF ₃

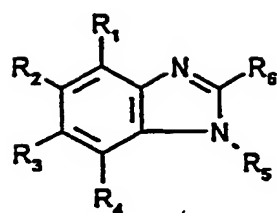
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
138	Br	H	CF ₃	H		CF ₃
139	Br	H	CF ₃	H	SO ₂ CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	CF ₃
140	Br	H	CF ₃	H		CF ₃
141	Br	H	CF ₃	H		CF ₃
142	Br	H	CF ₃	H		CF ₃
143	Br	H	CF ₃	H	COOCH(CH ₃) ₂	CF ₃
144	Br	H	CF ₃	H	SO ₂ -CH ₃	CF ₃
145	Br	H	CF ₃	H	PO(N(CH ₃) ₂) ₂	CF ₃
146	H	OCF ₂ O		H		CF ₃
147	H	OCF ₂ O		H		CF ₃
148	H	OCF ₂ OCF ₂ O		H		CF ₃

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
149	H	OCF ₂ OCF ₂ O		H	CON(C(CH ₃) ₂) ₂	CF ₃
150	H	OCF ₂ OCF ₂ O		H		CF ₃
151	H	OCF ₂ OCF ₂ O		H		CF ₃
152	H	OCF ₂ O		H		CF ₃
153	H	OCF ₂ OCF ₂ O		H		CF ₃
154	H	OCF ₂ O		H	SO ₂ CH ₂ C(CH ₃)CH ₂ CF ₃	CF ₃
155	H	OCF ₂ O		H		CF ₃
156	H	OCF ₂ OCF ₂ O		H		CF ₃

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
157	H	OCF ₂ O		H		CF ₃
158	H	OCF ₂ OCF ₂ O		H		CF ₃
159	H	OCF ₂ O		H		CF ₃
160	H	OCF ₂ CF ₂ O		H		CF ₃
161	H	OCF ₂ O		H		CF ₃
162	H	Br	CF ₃	H	SO ₂ CH ₃	CF ₃
163	H	Br	CF ₃	H		CF ₃

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
164	H	Br	CF ₃	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CF ₃
165	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	SO ₂ CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	CF ₃
166	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	SO ₂ CH ₃	CF ₃
167	H	OCF ₂ CF ₂ O		H	PO-(N(CH ₃) ₂) ₂	CF ₃
168	H	Br	CF ₃	H	CO-OCH(CH ₃) ₂	CF ₃
169	H	Br	CF ₃	H	CO ₂ N(CH ₃) ₂	CF ₃
170	H	Br	CF ₃	H	PO-(N(CH ₃) ₂) ₂	CF ₃

Als besonders bevorzugte Verbindungen aus der Reihe der substituierten Benzimidazole seien genannt:



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	H	Br	CF ₃	H	H	CF ₃
2	H	Br	CF ₃	H	CH ₂ CN	CF ₃
3	H	CF ₃	Br	H	CH ₂ CN	CF ₃
4	H	Br	CF ₃	H	CH ₂ OEt	CF ₃
5	H	CF ₃	Br	H	CH ₂ OEt	CF ₃
58	H	Br	OCF ₃	H	H	CF ₃
59	H	Br	OCF ₃	H	CH ₂ CN	CF ₃
60	H	OCF ₃	Br	H	CH ₂ CN	CF ₃
74	H	OCF ₂ —CF ₂ O		H	H	CF ₃
83	H	OCF ₂ —CF ₂ O		H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)-CO ₂ Et	CF ₃
92	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ COtBu	CF ₃
95	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	CF ₃
96	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	CF ₃
99	Br	H	CF ₃	H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)-CO ₂ Et	CF ₃
102	CF ₃	H	Cl	H	H	CF ₃
103	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ CN	CF ₃
105	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ OEt	CF ₃
107	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ N(Me)CO ₂ Et	CF ₃
108	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ N(tBu)CO ₂ Et	CF ₃
112	CF ₃	H	Br	H	H	CF ₃
120	CF ₃	H	Br	H	CH ₂ N(C ₆ H ₁₁)-CO ₂ Et	CF ₃

Als synthetische Coccidiosemmittel bzw. als Polyetherantibiotika zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Mischungen seien bevorzugt genannt:

Amprolium, z. T. in Kombination mit Folsäureantagonisten
 Robenidin
 Toltrazuril
 Monensin
 Salinomycin
 Maduramycin.

5

Die erfindungsgemäßen Mischungen eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur Bekämpfung von parasitischen Protozoen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Stämme wirksam. Durch die Bekämpfung der parasitischen Protozoen sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z. B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Zu den parasitischen Protozoen zählen:

Mastigophora (Flagellata) wie z. B. Trypanosomatidae z. B. Trypanosoma b. brucei, T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, wie z. B. Trichomonadidae z. B. Giardia lamblia, G. canis.

15

Sarcomastigophora (Rhizopoda) wie Entamoebidae z. B. Entamoeba histolytica, Hartmanellidae z. B. Acanthamoeba sp., Hartmanella sp.

Apicomplexa (Sporozoa) wie Eimeridae z. B. Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabamensis, E. anatis, E. anseris, E. arloingi, E. ashata, E. auburnensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. crandallii, E. deblickei, E. dispersa, E. ellipsoides, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. iroquoia, E. irrisidua, E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagritidis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. paponis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec., E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, Globidium spec., Isospora belli, I. canis, I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec., I. suis, Cystispora spec., Cryptosporidium spec. wie Toxoplasmatidae z. B. Toxoplasma gondii, wie Sarcocystidae z. B. Sarcocystis bovicanis, S. bovi hominis, S. ovicanis, S. ovifelis, S. spec., S. suihominis wie Leucosporidia z. B. Leucosporidium simondi, wie Plasmodiidae z. B. Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec., wie Piroplasma z. B. Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec., Theileria parva, Theileria spec., wie Adeleina z. B. Hepatozoon canis, H. spec.

20

25

30

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z. B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztier wie z. B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z. B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

35

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z. B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z. B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on) und des Einpuderns. Die parenterale Anwendung geschieht z. B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

40

Geeignete Zubereitungen sind:

45

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspension zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; Halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

50

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

55

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische derselben.

60

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

65

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden, wie oben bei den Injek-

tionslösungen beschrieben, hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen), Baden oder Waschen aufgebracht. Diese Lösungen werden, wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben, hergestellt.

- 5 Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

- Gele werden auf die aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgießformulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff entweder die Haut durchdringt und systemisch wirkt oder sich auf der Körperoberfläche verteilt.

- Aufgießformulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

- Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

- Resorptionsfördernde Stoffe sind z. B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z. B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolensäure.

- Haftmittel sind z. B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder von Typ Öl in Wasser.

- Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

- Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge $C_8 - 12$ oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter, eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C_8/C_{10} -Fettsäuren.

- Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge $C_{16} - C_{18}$, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge $C_{12} - C_{18}$, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u. a. Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z. B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

- Wasser, Alkohole wie z. B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt:

- nichtionogene Tenside, z. B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykoether; ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin; anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoetherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz; kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt:

- Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel suspendiert.

- Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiemittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen Stoffe genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben

beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z. B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z. B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsmittel, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z. B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen vorliegen.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe in Konzentrationen von 10 ppm bis 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent.

Die Benzimidazole der Formel (I) liegen dabei in folgendem Gewichtsverhältnis an den synthetischen Coccidiosemitteln bzw. Polyetherantibiotika vor: 1 zu 0,1 – 10, bevorzugt 1 zu 1 – 10.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten die Wirkstoffe in Konzentrationen von 0,5 bis 90 Gewichtsprozent, bevorzugt von 1 bis 50 Gewichtsprozent.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoffe je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 250 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten eßbaren Material.

Ein solches Futter- und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke verwendet werden.

Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% eines Wirkstoffs in Mischung mit einem eßbaren organischen oder anorganischen Träger enthält mit üblichen Futtermitteln. Eßbare Träger sind z. B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines eßbaren Staubverhüttungsöls, z. B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Futtermittel vor seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

Beispielhaft sei der Einsatz bei der Coccidiose genannt:

Für die Heilung und Prophylaxe etwa der Coccidiose bei Geflügel, insbesondere bei Hühnern, Enten, Gänsen und Truthähnen, werden 0,1 bis 100 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm eines Wirkstoffs mit einem geeigneten eßbaren Material, z. B. einem nahrhaften Futtermittel, gemischt. Falls gewünscht, können diese Mengen erhöht werden, besonders wenn der Wirkstoff vom Empfänger gut vertragen wird. Entsprechend kann die Verabreichung über das Trinkwasser erfolgen.

Für die Behandlung von Einzeltieren, z. B. im Falle der Behandlung der Coccidiose bei Säugetieren oder der Toxoplasmose, werden vorzugsweise Wirkstoffmengen von 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht, um die gewünschten Ergebnisse zu erzielen. Trotzdem kann es zeitweilig notwendig sein, von den genannten Mengen abzuweichen, insbesondere in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres oder der Art der Verabreichungsmethode, aber auch wegen der Tiergattung und seiner individuellen Reaktion auf den Wirkstoff oder der Art der Formulierung und der Zeit oder dem Abstand, zu dem er verabreicht wird. So kann es in gewissen Fällen genügen, mit weniger als der vorstehend genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Bei der Verabreichung größerer Mengen kann es zweckmäßig sein, diese im Verlauf des Tages in mehrere Einzeldarreichungen zu unterteilen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Mischungen läßt sich z. B. in Käfigversuchen mit folgender Versuchsanordnung belegen, bei der die Tiere mit den jeweiligen Einzelkomponenten sowie mit den Mischungen der Einzelkomponenten behandelt werden.

Käfigversuch Coccidiose/Küken

Coccidienfrei aufgezogene 8 bis 12 Tage alte männliche Hühnerküken (z. B. LSL Brinkschulte/Senden) erhalten von 3 Tagen vor (Tag –3) der Infektion (= ai.) bis 8 (9) Tage nach der Infektion (= pi.) die erfindungsgemäßen Verbindungen (Testsubstanzen) in der in ppm angegebenen Konzentration mit dem Futter. In jedem Käfig werden 3 Tiere gehalten. Je Dosierung werden ein bis mehrere derartige Gruppen eingesetzt. Die Infektion erfolgt mittels einer Schlundsonde direkt in den Kropf mit etwa 50 000 sporulierten Oocysten von Eimeria acervulina sowie mit jeweils etwa 20 000 sporulierten Oocysten von E. maxima und E. tenella. Es handelt sich hierbei um hochvirulente Stämme. Die genaue Infektionsdosis wird so eingestellt, daß möglichst eins von drei experimentell infizierten unbehandelten Küken infektionsbedingt stirbt. Für die Beurteilung der Wirksamkeit werden die folgenden Kriterien berücksichtigt: Gewichtszunahme von Versuchsbeginn bis Versuchsende, Infektionsbedingte Sterberate, makroskopische Beurteilung der Faeces hinsichtlich Durchfall und Blutausscheidung an den Tagen 5 und 7 pi. (Bewertung 0 bis 6), makroskopische Beurteilung der Darmschleimhaut, insbesondere

der Blinddärme (Bewertung 0 bis 6) und die Oocystenausscheidung sowie der Anteil (in %) der innerhalb von 24 Stunden sporulierenden Oocysten. Die Zahl der Oocysten im Kot wurde mit Hilfe der McMaster-Zählkammer bestimmt (siehe Engelbrecht und Mitarbeiter "Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin und Veterinärmedizin, Akademie-Verlag, Berlin (1965)). Die einzelnen Befunde werden in Relation zu den unbehandelten nicht infizierten Kontroll-Gruppen gesetzt und eine Gesamtbewertung errechnet (vgl. A. Haberkorn (1986) S. 263 bis 270 in Research in Avian Coccidiosis ed. L.R. McDougald, L.P. Joyner, P.L. Long Proceedings of the Georgia Coccidiosis Conference Nov, 18.—20. 1985 Athens/Georgia USA).

Ein wirkstoffhaltiges Futter wird so zubereitet, daß die erforderliche Menge Wirkstoff mit einem nährstoffmäßig ausgeglichenen Tierfutter, z. B. mit dem in dem unten angegebenen Kükenfutter, gründlich vermischt wird.

Wenn ein Konzentrat oder eine Vormischung zubereitet werden soll, die schließlich im Futter auf die im Versuch genannten Werte verdünnt werden soll, werden im allgemeinen etwa 1 bis 30%, vorzugsweise etwa 10 bis 20 Gewichtsprozent Wirkstoff mit einem eßbaren organischen oder anorganischen Träger, z. B. Mais- und Sojamehl oder Mineralsalzen, die eine kleine Menge eines eßbaren Entstäubungsöls, z. B. Maisöl oder Sojabohnenöl enthalten, vermischt. Die so erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Geflügelfutter vor der Verabreichung zugegeben werden.

Als Beispiel für die Verwendung der erfindungsgemäßen Stoffe im Geflügelfutter kommt die folgende Zusammensetzung in Frage.

52,00% Futtergetreideschrot, und zwar: 40% Mais, 12% Weizen

17,00% Sojaschrot extr.

5,00% Maiskleberfutter

5,00% Weizenfuttermehl

3,00% Fischmehl

3,00% Mineralstoffmischung

3,00% Luzernegrasgrünmehl

2,50% Vitaminvormischung

2,00% Weizenkeime, zerkleinert

2,00% Sojaöl

2,00% Fleischknochenmehl

1,50% Molkenpulver

1,00% Melasse

1,00% Bierhefe, gebunden an Biertreber

100,00%

Ein solches Futter enthält 18% Rohprotein, 5% Rohfaser, 1% Ca, 0,7% P sowie je kg 1 200 i.E. Vitamin A, 1 200 i.E. Vitamin D₃, 10 mg Vitamin E, 20 mg Zinkbacitracin.

Versuchsergebnisse mit erfindungsgemäßen Kombinationen sind in den folgenden Tabellen beispielhaft aufgeführt. Die synergistische Wirksamkeit der Kombinationen im Vergleich zu den Einzelkomponenten wird besonders an der Reduktion der Oocystenausscheidung aber auch bezüglich der Sektionsbefunde, Gewichtsentwicklung und besseren Verträglichkeit ersichtlich.

In den folgenden Tabellen bedeutet in Spalte "Treatment" die Angabe

ninf.contr. = nicht infizierte Kontrollgruppe

inf.contr. = infizierte Kontrollgruppe

Amprol Komb. = Amprolium kombiniert mit Sulfaquinoxalin und Ethopabat

1 = Benzimidazol Bsp. Nr.

In der Spalte "ppm" wird die eingesetzte Konzentration des Wirkstoffs im Futter in ppm angegeben.

In der Spalte "mortality" wird angegeben unter % der Prozentsatz der gestorbenen Tiere und unter n die Anzahl der gestorbenen Tiere/im Versuch eingesetzten Tiere.

In der Spalte "weight % of not inf. control" wird das Verhältnis des Gewichts der behandelten Tiere zum Gewicht der nicht infizierten Kontrollgruppe angegeben.

In den Spalten "dropping scores", "lesion Score" und "oocyst control" werden Einzelangaben zur Wirkung gemacht.

In der Spalte "11% efficacy" wird die Gesamtwertung bonitiert; 0% bedeutet keine Wirkung, 100% bedeutet volle Wirkung.

Tabelle 1

Experimentelle Infektion mit *Eimeria acervulina*, *E. maxima* and *E. tenella* an Küken

Treatment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				ac.	max.	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	50	3/6	46	6	6	100 915*	100 55*	100 1520*	100 2490*	0
Amprol. Komb.	50	0	0/3	71		0,7	63	36	46	52	36
	75	0	0/3	75		0	100	36	100	78	42
1	5	0	0/3	80	4-6	4	15	100	14	43	39
Amprol. Komp. + 1	50 + 5	0	0/3	89	0	0	1,5	2	1	1,5	82
	75 + 5	0	0/3	95	0	0,7	0,26	0	0,32	0,29	98

* = x 1 000

Tabelle 2

Treatment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				an.	max.	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	0	0/6	61		6	100 3810*	100 480*	100 280*	100 7270*	0
Monen- sin	25	0	0/3	44		6	44	100	100	81	7
	50	0	0/3	88		6	13	33	19	22	43
1	2,5	33	1/3	83	6	6	14	38	41	31	35
	5	0	0/3	76	6	5,7	0,6	3	3	2,1	69
	10	33	1/3#	100	0-2	3,5	0	0	0	0	92
Monen- sin + 1	25 2,55	0	0/3	66	6	6	13	29	24	22	32
	25 + 5	0	0/3	102	0-2	4,3	<0,1	<0,1	0,1	0,1	92
	25 + 10	0	0/3	102	0-2	0,7	0	0	<0,1	<0,1	98
	50 + 2,5	0	0/3	97	1	0,3	<0,1	0,1	<0,1	<0,1	96

* = x 1 000

= wegen Toxizität

Tabelle 3

Treatment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				ac.	max	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	83	5/6	64	6	6	100 1420*	100 220 *	100 3560*	100 5200 *	0
Robeni- din	16,5	0	0/3	95	1	5	38	9	23	23	60
1	5	67	2/3	87	6	6	11	15	11	12	40
	10	33	1/3#	83	6	6	0,8	0,9	0,6	0,8	71
Robeni- din + 1	16,5 + 5	0	0/3	114	0	1,3	1,2	4	2	9	88
	16,5 + 10	33	1/3#	96	0	4	0,01	0	0	<0,0 1	94

* = x 1 000

= wegen Toxizität

Tabelle 4

Treatment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				an.	max.	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	83	5/6	64	6	6	100 1400*	100 220*	100 3560*	100 5200*	0
Toltra- zuril	10	0	0/3	84	3	6	3	4	1	3	68
	15	0	0/3	106	5	3,3	0,6	0	0,4	0,3	88
1	5	67	2/3	87	6	6	11	15	11	12	40
	10	33	1/3#	83	6	6	0,8	0,9	0,6	0,8	71
Toltra- zuril + 1	10 + 5	0	0/3	76	6	6	0,7	2	0,6	1,1	72
	15 + 10	0	0/3	94	0	4,3	0	0	0	0	98

* = x 1 000

= wegen Vergiftung

Tabelle 5

Treatment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				ac.	max.	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	0	0,6	62	6	6	100 1260*	100 150*	100 1640*	100 3050*	0
Monen- sin	25	0	0/3	72	4	5,3	86	>100	>100	95	0
	50	0	0/3	78	6	6	35	93	38	55	30
	100	0	0/3	92	0	2,7	11	7	20	13	69
74	5	0	0/3	59	6	6	>100	40	>100	80	4,3
	10	33	1/3#	80	0	4,5	0,7	3	2	1,9	75
Monen- sin + 74	25+ 5	0	0/3	83	0	5,3	8	9	15	11	58
	25 + 10	0	0/3	80	4	4,3	1	0	0,9	0,6	69
	50 + 5	0	0/3	90	0	2,3	0,08	0	0,13	0,07	98
	50 + 10	33	1/3#	98	0	0,5	0,7	0	0,05	0,25	100
	100 + 5	0	0/3	89	0	1,3	1	0,7	4	1,9	85
	100 + 5	0	0/3	87	0	0,7	0	0	0,02	0,01	87

* = x 1 000

= wegen Vergiftung

Tabelle 6

Treat- ment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				an.	max.	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	0	0/6	59	6	6	100 2760*	100 200*	100 1820*	100 4780*	0
Halo- fuginon	1	0	0/3	67	2	2	50	50	96	66	26
	3	0	0/3	72	0	0,7	5	4	19	9	70
74	5	0	0/3	38	6	6	84	100	45	76	4
	10	33	1/3	48	6	6	100	44	44	63	7
Halo- fuginon 74	1 + 10	0	0/3	55	0	0,7	2,5	6	13	7,2	53
	3 + 5	0	0/3	76	0	0	3	0	5	2,7	85

* = x 1 000

Tabelle 7

Treatment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				ac.	max.	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	33	2/6	62	6	6	100 645*	100 115*	100 865*	100 1625*	0
Safino- mycin	15	0	0/3	85	6	6	81	87	58	75	16
	30	0	0/3	100	3-5	2,3	9	0	22	10	74
	40	0	0/3	112	0	0	2,5	5	1,7	3	90
60	10	0	0/3	65	6	6	59	70	53	61	5
	12,5	0	0/3	86	6	6	71	100	65	79	16
	15	0	0/3	85	6	6	62	100	72	78	16
	20	0	0/3	84	4-6	2,3	31	87	40	53	32
Safino- mycin + 60	15 + 10	0	0/3	100	6	2,3	28	70	53	50	37
	15 + 12,5	0	0/3	100	0	0,3	0,09	0,5	0,2	0,27	100
	30 + 10	0	0/3	98	0	0,3	0	0	0	0	100
	30 + 12,5	0	0/3	96	0	0	0	0,2	0	0,07	100
	30 + 15	0	0/3	103	1	1	0	0	0	0	96
	30 + 20	0	0/3	101	0	0,7	0	0	0	0	98
	40 + 10	0	0/3	100	0	0	0,03	0	0,1	0,03	100
	40 + 12,5	0	0/3	94	2	0,7	0	0	0	0	95
	40 + 20	0	0/3	97	0	0	0	0	0	0	100

* = x 1 000

Tabelle 8

Treatment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				ac.	max.	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	17	1/6	61	6	6	100 1000*	100 220*	100 2550*	100 3850*	0
Toltra- zuril	2,5	0	0/3	59	6	5,3	12	9	11	11	25
59	5	0	0/3	61	6	6	91	100	99	100	0
	25	33	1/3#	84	1	5	0	0	0,2	0,1	79
59 + Toltra- zuril	2,5 + 5	0	0/3	69	6	5,7	11	9	12	11	35
	2,5 + 25	0	0/3	92	0	2	0	0	0	0	100

* = x 1 000

= wegen Toxizität

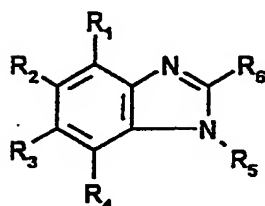
Tabelle 9

Treat- ment	ppm	mortality		weight % of not inf. control	drop- ping scores	lesion score	oocyst in % of inf. control				% effi- cacy tot.
		%	n				ac.	max.	ten.	tot.	
n. inf. contr.	0	0	0/6	100	0	0	0	0	0	0	100
inf. contr.	0	0	0/6	54	6	6	100 1570*	100 70*	100 1057*	100 2697*	0
Halofa- ginon	1	33	1/3	81	4-6	6	41	100	49	63	24
	3	0	0/3	87	0	0	<0,1	0	<0,1	<0,1	91
112	1	0	0/3	41	6	6	100	57	91	83	0
	5	0	0/3	88	0-2	6	0,8	10	2,4	4,4	77
Halofa- ginon 112	1 + 1	33	1/3	88	6	6	12	100	17	43	30
	3 + 1	0	0/3	102	0	0	1	0	0,7	0,6	96
	3 + 5	0	0/3	83	0	1,7	<0,1	0,6	0,2	0,1	89

* = x 1 000

Patentansprüche

1: Mischungen von substituierten Benzimidazolen der Formel (I)



(I)

in welcher

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff Halogen, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, für gegebenenfalls substituiertes ankon-
densiertes Dioxyalkylen stehen, wobei jedoch mindestens einer der Substituenten R_1 , R_2 , R_3 und R_4 ver-
schieden von Wasserstoff und Halogen ist,
 R_5 für Wasserstoff, für Alkyl steht, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch OH,
CN, NH_2 , Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Halogenalkylthio, Alke-
noxy, Alkinoxy, Aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes
(Het-)arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Alkoxy-carbonyl ($AlkO-CO-$), gegebenenfalls substitu-
iertes Alkoxy-carbonyloxy ($AlkOCOO-$), Aminosulfonyl (SO_2NH_2), gegebenenfalls substituiertes Mono-
oder Dialkylaminosulfonyl, acyliertes Amino ($AlkCON(R_7)-$ oder $AlkOCON(R_7)-$), wobei R_7 gleich Was-
serstoff Alkyl oder Cycloalkyl ist, gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonylamino ($Alkyl-SO_2NH-$), oder
Alkylsulfonyl-N-alkylamino ($ArylSO_2NAlkyl-$), gegebenenfalls substituiertes Arylsulfonylamino ($Aryl-$
 SO_2NH-) oder Arylsulfonyl-N-alkylamino ($Aryl SO_2NAlk-$), gegebenenfalls substituiertes Dialkylamino,
ferner steht R_6 für gegebenenfalls substituiertes Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes (Het-)Ary-
loxy-carbonyl, Alkylsulfonyl, Alkenylsulfonyl, (Het-)Arylsulfonyl, oder $-SO_2NR_8R_9$, $-CONR_8R_9$ bzw.
 $-P(O)(NR_8R_9)_2$, wobei R_8 und R_9 für H oder Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere

Reste substituiert ist,
 R₆ für Fluoralkyl steht,

mit einer oder mehreren der folgenden Verbindungen:

Polyetherantiviotika wie Maduramycin, Lasalocid, Monensin, Narasin, Salinomycin oder synthetische Coccidiosemmittel wie

1(-(4-Amino-2-n-propyl-5-pyrimidinylmethyl)-2-picoliniumchlorid	Amprolium
1(-(4-Amino-2-n-propyl-5-pyrimidinylmethyl)-2-picoliniumchlorid + Sulfaquinoxalin	Amprolium + Sulfaquinoxalin
1(-(4-Amino-2-n-propyl-5-pyrimidinylmethyl)-2-picolinium-chlorid + Sulfaquinoxalin + Ethopabate	Amprolium + Sulfaquinoxalin + Ethopabate
4,4-Dinitrocarbanilid + 2-Hydroxy-4,6-dimethylpyrimidin	Nicarbazin
3,5-Dichloro-2,6-dimethyl-4-pyridinol	Clopidol
3,5-Dichloro-2,6-dimethyl-4-pyridinol + methyl-7-benzyloxy-6-butyl-1,4-dihydro-4-oxylquinolin-3-carboxylate	Clopidol + Methylbenzoquate
Ethyl 6-n-decyloxy-7-ethoxy-4-hydroxychinolin-3-carboxylat	Decoquate
9-(2-Chloro-6-fluorophenylmethyl)-9H-purin-6-amin	Arprinocid
(±)-2,6-Dichloro-α-(4-chlorophenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-benzeneacetonitril	Benzeneacetonitril, Diclazuril
1-[3-Methyl-4-(4'-trifluoromethylthiophenoxy)-phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion	Toltrazuril
4,4-Dinitrocarbanilid + 2-Hydroxy-4,6-dimethylpyrimidin	Robenidin
[= Nicarbazin]	
7-Bromo-6-chloro-febrifugin	Halofuginon
3,5-Dinitro-o-toluamid	Zoalen

als Mittel zur Bekämpfung parasitärer Protozoen, insbesondere Coccidien bei Tieren.

2. Verwendung von Mischungen von Benzimidazolen der Formel (I) und Polyetherantibiotika und synthetischen Coccidiosemmitteln gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Mitteln gegen parasitäre Protozoen bei Tieren.

3. Verwendung von Mischungen gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung parasitärer Protozoen bei Tieren.